

恩替卡韦联合肝动脉化疗栓塞治疗乙型肝炎病毒相关性不可切除肝癌患者的疗效观察

刘洪锋, 延学军

(南阳医学高等专科学校第一附属医院普外三科, 河南 南阳 473000)

摘要: **目的** 探讨恩替卡韦联合肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗乙型肝炎病毒(HBV)相关性不可切除肝癌患者的临床疗效。**方法** 选取南阳医学高等专科学校第一附属医院自2014年1月至2015年6月收治的HBV相关性不可切除肝癌患者60例作为研究对象,按照治疗方案的不同,分为观察组和对照组,每组30例。观察组术后给予恩替卡韦联合TACE进行治疗,对照组给予TACE治疗,连续治疗3个月后,对两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平及Child Pugh评分进行比较,并对两组患者的近期疗效进行评价。**结果** 治疗3个月后,两组相关指标ALT、HBV-DNA水平及Child Pugh评分比较,差异有统计学意义($t=5.5145, 5.0058, 5.3468, P=0.005, 0.007, 0.0006$);观察组客观缓解率(ORR)为46.67%,对照组为20.00%,观察组疾病控制率(DCR)为80.00%,对照组为50.00%,两组ORR和DCR比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.800, 5.934, P=0.028, 0.015$)。**结论** 对HBV相关性不可切除肝癌患者进行恩替卡韦联合TACE治疗有助于改善患者肝脏功能,并减缓疾病进展,值得临床推广应用。

关键词: 乙型肝炎病毒相关性肝癌;恩替卡韦;肝动脉化疗栓塞;抗病毒治疗

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.050

Curative effect of entecavir combined with TACE on HBV related unresectable liver cancer

LIU Hongfeng, YAN Xuejun

(Third Ward of General Surgery, Nanyang Medical College First Affiliated Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

Abstract: **Objective** To explore the curative effect of entecavir combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on hepatitis B virus (HBV) related unresectable liver cancer. **Methods** Sixty patients with HBV related unresectable liver cancer were selected in Nanyang Medical College First Affiliated Hospital from January 2014 to June 2015. According to the different therapies, patients were assigned into the observation group ($n=30$) and the control group ($n=30$). The observation group had a treatment of entecavir combined with TACE, while the control group was given TACE treatment. Alanine transaminase (ALT), desoxyribonucleic acid of HBV (HBV-DNA) level and Child Pugh score of two groups were compared after three-month continuous treatment. The short term efficacies of two groups were evaluated. **Results** After 3 months of treatment, ALT, HBV-DNA level and Child-Pugh score of two groups were compared, the differences were statistically significant ($t=5.5145, 5.0058, 5.3468, P=0.005, 0.007, 0.0006$). The objective response rates (ORR) were 46.67% in the observation group and 20.00% in the control group. The disease control rates (DCR) was 80.00% in the observation group and 50.00% in the control group. There were statistically significant differences in ORR and DCR between two groups ($\chi^2=4.800, 5.934, P=0.028, 0.015$). **Conclusion** Ntecavir combined with TACE for treating HBV related unresectable liver cancer helps to improve liver function and slow disease progression, which has clinical application value.

Key words: HBV related liver cancer; Entecavir; Transcatheter arterial chemoembolization; Antiviral treatment

我国是原发性肝癌高发区,大约有90%的患者由乙型肝炎病毒(HBV)引起,高病毒载量是诱发肝癌的重要因素之一。原发性肝癌具有起病隐匿、进展快、生存期短等特点。多数患者当出现临床症状就诊时,往往错过手术的最佳时机。目前肝癌的治疗手段较多,其中肝动脉化疗栓塞(TACE)是不可手术切除肝癌的首选治疗方法。研究显示,对有抗病毒指征的原发性肝癌患者积极进行抗病毒治疗,

可以改善患者的不良预后^[1-2]。但临床实践中,抗病毒治疗往往不被重视。本研究旨在探讨恩替卡韦联合TACE治疗HBV相关性不可切除肝癌患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南阳医学高等专科学校第一附属医院普外三科2014年1月至2015年6月间收治的HBV相关性不可切除肝癌60例患者作为研究

对象。按照治疗方案的不同,分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组给予恩替卡韦联合 TACE 进行治疗,其中男性 16 例,女性 14 例,年龄(49.2 ± 6.5)岁,年龄范围为 40 ~ 69 岁,合并肝硬化者 19 例。对照组单纯进行 TACE 治疗,其中男性 18 例,女性 12 例,年龄(51.3 ± 6.1)岁,年龄范围为 42 ~ 70 岁,合并肝硬化者 22 例。纳入标准:所有患者诊断均符合制定的《原发性肝癌诊疗规范》(2011 年)^[3]及《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 年)标准^[4];乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)检测 $>1 \times 10^5$ 拷贝数/mL;既往未接受过任何抗病毒治疗;具有完整的病历资料。排除标准:药物性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病及其他病毒感染性疾病等;心肺肝肾功能严重不全者;凝血功能异常者。本研究经南阳医学高等专科学校第一附属医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法 对照组单纯行 TACE 治疗。TACE 采用 Seldinger 技术,经股动脉穿刺,超选择性将导管插入肝固有动脉、肝左动脉或肝右动脉或肿瘤供血动脉,定位后依次注入化疗药物表阿霉素 30 mg(浙江海正集团有限公司,批号 131015)及丝裂霉素 10 mg(浙江海正集团有限公司,批号 130922),再注入超液态碘化油或明胶海绵颗粒栓塞,栓塞结束后再次进行造影,对栓塞程度进行评估。观察组在对照组的基础上,按照《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 年更新版)^[5]进行抗病毒治疗,给予恩替卡韦 0.5 mg(正大天晴药业集团股份有限公司,批号 13111911),每天 1 次口服。所有患者均进行 3 次以上的 TACE 治疗。术后常规给予保肝及对照支持治疗。HBV-DNA 提取采用碱裂解法,乙肝病毒测定采用荧光定量 PCR(FQ-PCR)法,定量结果由仪器软件自动分析计算出,其单位为拷贝数/毫升,HBV-DNA 平均拷贝数通过计算对数平均值的方法来计算,阴性结果除外。

1.3 观察指标及评价标准 所有患者连续治疗 3 次后,对两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、HBV-DNA 水平及 Child Pugh 评分进行比较。并每次治疗后进行腹部 CT 检测,对患者的疗效进行评价。

疗效评价分为:疾病稳定(SD)、完全缓解(CR)、部分缓解(PR)及疾病进展(PD)。其中客观缓解率(ORR) = (CR + PR)/总例数,疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD)/总例数。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数的比较采用 t 检验,两样本率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较 两组的一般资料在性别、年龄、合并肝硬化、肝功能 Child Pugh 分级及甲胎蛋白(AFP)水平等方面进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 1。

表 1 两组一般资料的比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	合并 肝硬化/例	肝功能 Child Pugh 分级/例		AFP/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			A 级	B 级	
对照组	30	18	12	51.3 ± 6.1	22	15	15	215.8 ± 30.4
观察组	30	16	14	49.2 ± 6.5	19	12	18	200.6 ± 33.7
$\chi^2(t)$ 值		0.271 5		(1.290 3)	0.693 2	0.606 1		(1.834 4)
P 值		0.602		0.106	0.405	0.436		0.076

2.2 两组相关指标的比较 治疗前,各项指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 次后,两组间比较,观察组 ALT、HBV-DNA 水平及 Child Pugh 评分均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 2。

2.3 两组近期疗效观察 观察组 ORR 为 46.67% (14/30),对照组为 20.00% (6/30);观察组 DCR 为 80.00% (24/30),对照组为 50.00% (15/30),两组 ORR 和 DCR 进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 3。

3 讨论

在我国肝癌与 HBV 感染密切相关,90% 的肝癌患者有 HBV 感染背景。HBV 相关肝癌,即使完整手术切除肿瘤,肿瘤发生的致病因素依然存在。目前针对原发性肝癌的治疗手段较多,手术、介入治疗、微波、射频及肝移植等治疗手段均存在激活 HBV、影响抗肿瘤治疗效果的风险。HBV-DNA 的

表 2 两组相关指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$		HBV-DNA 水平/ 10^5 拷贝数 $\cdot \text{mL}^{-1}$		Child Pugh 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	142.3 ± 25.8	105.8 ± 18.6	4.9 ± 1.2	4.8 ± 1.5	7.9 ± 0.9	7.1 ± 0.7
观察组	30	136.5 ± 21.5	79.6 ± 18.2	4.8 ± 1.3	3.1 ± 1.1	7.8 ± 1.3	6.2 ± 0.6
t 值		0.945 9	5.514 5	0.309 6	5.005 8	0.3464	5.346 8
P 值		0.316 0	0.000 5	0.736 0	0.000 7	0.682 0	0.000 6

表3 两组近期疗效比较

组别	例数	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照组	30	1	5	9	15	20.00	50.00
观察组	30	4	10	10	6	46.67	80.00
χ^2 值						4.800	5.934
P值						0.028	0.015

持续状态可能是肝癌复发的重要因素^[6-7]。因此,积极抗病毒治疗在肝癌治疗中占有重要地位。抗病毒治疗不仅可以改善患者的肝功能,而且可以减少因多种抗肿瘤治疗导致的乙肝病毒的再激活^[8]。

目前针对原发性肝癌的抗病毒药物包括干扰素- α 和核苷(酸)类似物。干扰素- α 由于不良反应较大,耐受性差,且我国原发性肝癌多在乙肝肝硬化的基础上发生,故一般不推荐使用。核苷(酸)类似物包括恩替卡韦、阿德福韦酯、拉米夫定、替诺福韦酯等药物。具有口服方便,起效快,不良反应小等优势,但存在疗程长,病毒耐药性高、易复发等缺点^[9]。拉米夫定在临床应用早,长期应用易产生耐药。阿德福韦酯抗病毒作用较弱,耐药率较低,长期应用可能会造成肾功损害,可与拉米夫定联合应用。恩替卡韦具有高选择性地抑制病毒复制,是一种新型的核苷类抗毒药物,能够强效地抑制病毒复制,已获得满意的临床疗效,但抗病毒药物均不能真正的清除乙肝病毒,需长期用药,并需要定期检测血清HBV-DNA的水平,一旦出现耐药需要及时调整治疗方案^[10-11]。

本研究选取不可切除原发性肝癌患者作为研究对象,探讨恩替卡韦联合TACE治疗不可切除原发性肝癌的临床疗效,结果显示,观察组ALT、HBV-DNA水平及Child Pugh评分经治疗3次后较对照组明显得到改善。提示对于有抗病毒治疗指征的肝癌患者,进行恩替卡韦联合TACE治疗有助于减轻肝脏损害,并可降低可能因TACE治疗加重肝脏负担的风险,这一结论与相关结果一致^[12]。

本研究进一步对两组患者的近期疗效进行分析,结果显示,观察组ORR及DCR分别为46.67%和80.00%,优于对照组的20.00%和50.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示抗病毒治疗也是HBV相关性肝癌的一项很重要的治疗手段,积极采用恩替卡韦进行抗病毒治疗有助于延缓患者病情发展、改善患者不良预后,与相关研究结果一致^[13-14]。

综上所述,对HBV相关性不可切除肝癌患者进行恩替卡韦联合TACE治疗有助于改善患者肝脏功能,并减缓疾病进展,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 王伯庆,薛峰,佟庆,等. 抗病毒治疗对乙型肝炎相关肝癌根治术后复发和生存的影响[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(2):132-135.
- [2] YANG SW, KIM GH, CHUNG JW, et al. Prediction of risk for hepatocellular carcinoma by response of serum α -fetoprotein to entecavir therapy [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(7):1175-1182.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(10):929-946.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- [5] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.
- [6] ZHANG X, LIU L, ZHANG M, et al. The efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: a meta-analysis[J]. Ann Hepatol, 2015, 14(2):150-160.
- [7] 王满,赵立群,徐峰,等. 抗病毒治疗对经肝动脉化疗栓塞乙肝相关原发性肝癌的作用[J]. 实用医学杂志,2014,30(22):3620-3621.
- [8] 蒋进发,陈国勇,赵明海,等. 恩替卡韦抗病毒治疗对肝癌HBV感染患者术后预后的影响[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(33):90-93.
- [9] WONG DK, FUNG J, LAI CL, et al. Identification of hepatitis B virus DNA reverse transcriptase variants associated with partial response to entecavir[J]. Hong Kong Med J, 2015, 21(Suppl 4):35-38.
- [10] PAPATHEODORIDIS GV, DALEKOS GN, YURDAYDIN C, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir[J]. J Hepatol, 2015, 62(2):363-370.
- [11] 郭猛. 恩替卡韦联合介入治疗乙型肝炎相关原发性肝癌的临床研究[J]. 中国普通外科杂志,2014,23(7):898-903.
- [12] 韩海英,黄秀香,安西全,等. 恩替卡韦联合康艾注射液治疗HBV相关性中晚期肝癌患者的肝功能、凝血、血常规和HBV-DNA水平变化的临床观察[J]. 安徽医药,2014,18(6):1158-1159.
- [13] TSAI WL, CHIANG PH, CHAN HH, et al. Early entecavir treatment for chronic hepatitis B with severe acute exacerbation[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4):1918-1921.
- [14] 王丽君,卜文哲,陈华,等. TACE联合恩替卡韦治疗乙型肝炎相关原发性肝癌回顾性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2014,21(20):1617-1622.

(收稿日期:2016-10-08,修回日期:2016-12-12)